

Dissertação – Artigo tipo Revisão Bibliográfica

Mestrado Integrado em Medicina

**TRATAMENTO DA DISFUNÇÃO ERÉTIL POR TERAPIA  
EXTRACORPÓREA DE ONDAS DE CHOQUE DE BAIXA  
INTENSIDADE**

**Joana Raquel Pinto de Miranda**

Orientador

Dr. Nuno Rossano Monteiro Louro

Porto, junho de 2016

Joana Raquel Pinto de Miranda

TRATAMENTO DA DISFUNÇÃO ERÉTIL POR TERAPIA  
EXTRACORPÓREA DE ONDAS DE CHOQUE DE BAIXA  
INTENSIDADE

Dissertação de Candidatura ao grau de  
Mestre em Medicina submetida ao Instituto de  
Ciências Biomédicas de Abel Salazar da  
Universidade do Porto.

Orientador – Dr. Nuno Louro

Categoria – Especialista em Urologia

Afiliação – Instituto de Ciências

Biomédicas Abel Salazar da

Universidade do Porto \ Centro Hospitalar do Porto

Porto, junho de 2016

## Resumo

Introdução: Estima-se que em 2025 um total de 322 milhões de indivíduos irão padecer de disfunção erétil. Embora o tratamento da disfunção erétil com inibidores das fosfodiesterases tipo 5 se considere eficaz, idealmente, deveria permitir a reversão das alterações patológicas encontradas na origem desta disfunção e permitir aos doentes obterem atividade sexual espontânea. A terapia extracorpórea por ondas de choque de baixa intensidade tem vindo a desenvolver-se com o intuito de restaurar as alterações e talvez curar esta patologia.

Objetivo: Realizar uma revisão sobre o mecanismo de ação e a evidência acumulada no tratamento destes doentes através da utilização de terapia extracorpórea de ondas de choque de baixa intensidade.

Metodologia: Pesquisa bibliográfica e revisão da literatura científica.

Desenvolvimento: Vários estudos clínicos têm vindo a demonstrar o efeito da terapia extracorpórea por ondas de choque de baixa intensidade aplicada em doentes com disfunção erétil. Foram relatadas melhorias na função hemodinâmica peniana bem como reversão de certas alterações patológicas. Embora nem todos os mecanismos pelos quais esta terapia atua tenham sido revelados, vários estudos, principalmente os realizados em animais, têm vindo a demonstrar reversão das alterações a nível fibromuscular, endotelial e neural. Os estudos humanos apontam melhorias marcadas na função erétil, bem como aumento das taxas de resposta aos inibidores das fosfodiesterases tipo 5, avaliados tanto a um nível experimental como clínico. Há ainda necessidade de estudos que ajudem a avaliar mais profunda e globalmente os resultados, métodos e grupos que mais beneficiam da aplicação deste tratamento

Conclusão: A terapia extracorpórea por ondas de choque de baixa intensidade tem-se revelado uma técnica promissora no tratamento dos doentes com disfunção erétil, podendo levar à reversão de certos mecanismos envolvidos na génese desta patologia.

Palavras-chave: Disfunção erétil; disfunção sexual; terapia por ondas de choque de baixa intensidade.

## **Abstract**

**Background:** It is estimated that by 2025 a total of 322 million people will suffer from erectile dysfunction. Although the treatment of erectile dysfunction with phosphodiesterase type 5 inhibitors are considered effective, ideally, they should allow the reversal of pathological changes found in the origin of this dysfunction and allow patients to obtain spontaneous sexual activity. Extracorporeal low-intensity shock wave therapy has been developed with the aim of restoring the changes and perhaps cure this pathology.

**Aim:** Conduct a review of the mechanism of action and the evidence accumulated in the treatment of such patients by extracorporeal low-intensity shock wave therapy.

**Methodology:** Literature search and review of scientific literature.

**Results:** Several studies have demonstrated the effect of extracorporeal low-intensity shock wave therapy on patients with erectile dysfunction. Improvements have been reported in the penile hemodynamics and reversal of the pathological changes. Although not all of the mechanisms by which this therapy works have been disclosed, several studies, mostly conducted in animals, have demonstrated reversal of fibromuscular, endothelial and neural changes. Human studies show marked improvement in erectile function and increase in the response rates to phosphodiesterase type 5 inhibitors, assessed both at a clinical and experimental level. There is still a need for more studies to help evaluate deeper and globally the results, methods and groups that benefit the most from the application of this treatment.

**Conclusion:** Extracorporeal low-intensity shock wave therapy presents as a promising technique for the treatment of patients with erectile dysfunction, which could lead to the reversal of certain mechanisms involved in the genesis of this pathology.

**Keywords:** erectile dysfunction; sexual dysfunction; low-intensity shock wave therapy.

## Índice

Lista de abreviaturas.....	1
Introdução.....	3
Objetivos.....	3
Métodos .....	4
Epidemiologia .....	4
Fisiologia da ereção.....	5
Fisiopatologia da disfunção erétil .....	6
Diagnóstico.....	7
Tratamento .....	9
Terapia extracorpórea por ondas de choque de baixa intensidade .....	12
Estudos em animais e <i>in vitro</i> .....	13
Ondas de choque de baixa intensidade na doença cardíaca .....	13
Ondas de choque de baixa intensidade no tratamento da DE .....	14
Conclusão .....	21
Bibliografia.....	22

### Lista de abreviaturas

$\alpha$ -SMA - Actina do músculo liso  $\alpha$

ASC - Área sob a curva fluxo-tempo

CPM - Células progenitoras mesenquimatosas

DE - Disfunção erétil

DFE - Densidade do fluxo de energia

DM - *Diabetes mellitus*

EDITS - *Erectile dysfunction inventory of treatment satisfaction*

EHS - *Erection hardness score*

Flt-1- recetor do fator de crescimento vascular endotelial

GAQ - *Global assessment question*

GMPc - Guanosina monofosfato cíclico

ICSM - *International consultation on sexual medicine*

IIC - Injeção intra cavernosa

IIEF- *International index of erectile function*

IIEF-ED - *International index of erectile function - erectile dysfunction domain*

IL - Interleucina

mRNA - Ácido ribonucleico mensageiro

NO - Óxido nítrico

NOS - Óxido nítrico sintase

nNOS - Óxido nítrico sintase neural

OMS - Organização mundial de saúde

PDE5i - Inibidor das fosfodiesterases tipo 5

PPs - Próteses penianas

SEP - *Sexual encounter profile*

TGF- $\beta$  - Fator de transformação do crescimento  $\beta$

TNF- $\alpha$  - Fator de necrose tumoral  $\alpha$

TOCBI - Terapia extracorpórea por ondas de choques de baixa intensidade

TPN - Tumescência peniana noturna

VEGF - Fator de crescimento vascular endotelial

## Introdução

Segundo o 4º *international consultation on sexual medicine* (ICSM), realizado em 2015, a disfunção erétil (DE) define-se como “incapacidade constante ou recorrente de obter ou manter uma ereção peniana capaz de atingir satisfação sexual” [1].

Previamente considerada uma doença psicológica, hoje em dia reconhece-se esta patologia como resultado tanto de fatores biológicos como psicológicos e psiquiátricos, socioculturais e consequente de certas terapias e drogas recreativas [2-4].

Entre as condições biológicas contribuidoras para DE, será de referir a idade, a *diabetes mellitus* (DM), doenças cardiovasculares, fatores hormonais, o tabagismo, sintomas do trato urinário baixo, doenças do trato urinário e outras doenças de caráter crónico (nomeadamente com envolvimento neurológico) [2]. Embora haja uma associação entre a DE e o sedentarismo e a obesidade, esta não se encontra completamente clarificada [2, 5, 6].

Atualmente o tratamento da DE passa, maioritariamente, pelo uso de inibidores das fosfodiesterases tipo 5 (PDE5i) como primeira linha. Embora a sua eficácia global seja elevada, todos os tratamentos existentes apresentam uma desvantagem em comum: não alteram a patofisiologia subjacente do tecido erétil, sendo, na maioria dos casos, necessária a toma antecipada dos mesmos aquando da atividade sexual [7]. Estudos recentes têm vindo a avaliar a terapia extracorpórea de ondas de choque de baixa intensidade (TOCBI) como tratamento para a DE, mostrando potencial em restituir a capacidade de obter uma ereção natural ou espontânea, tratando-se assim de uma abordagem única ao tratamento da DE devido à sua ação nas alterações fisiológicas observadas nesta patologia [8-18].

## Objetivos

A sexualidade é um aspeto central na vida do ser humano, sendo um parâmetro relevante na avaliação da qualidade de vida [19].

Com a presente dissertação pretende-se realizar uma revisão sobre o mecanismo de ação e a evidência acumulada no tratamento da DE através da utilização de terapia extracorpórea por ondas de choque de baixa intensidade.



## Métodos

Os principais artigos e textos consultados resultaram, maioritariamente, de uma pesquisa bibliográfica com base no PubMed e Medscape. A pesquisa foi feita a partir das palavras e expressões do campo lexical da disfunção sexual e seu tratamento, tendo decorrido entre setembro de 2015 e maio de 2016. As páginas oficiais da Internet da *European Association of Urology* [20], *World Association For Sexual Health* [21], *World Health Organization* [22] e *Association of Reproductive Health Professionals* [23] também foram fonte de bibliografia revista.

## Epidemiologia

A DE é uma patologia muito frequente. Observou-se num estudo epidemiológico realizado em Portugal que a prevalência global de qualquer tipo de disfunção sexual atingia 23.9% da população masculina entre os 18 e os 75 anos. Destes, cerca de 13% apresentavam algum grau de perda da capacidade erétil [24].

Em 1995, 152 milhões de homens a nível mundial (valor estimado) sofriam desta patologia. Estima-se que em 2025 um total de 322 milhões de indivíduos irão padecer da mesma. Referimo-nos a um aumento de 170 milhões de pessoas em 30 anos [25].

A prevalência da DE não é clara e está sujeita a diferentes métodos de avaliação. Vários estudos foram realizados a nível internacional delineando as diversas diferenças entre países. De uma forma geral, a prevalência de DE varia substancialmente a nível mundial, sendo que a maioria dos estudos observou valores mais altos em países asiáticos e nos Estados Unidos da América [26-31]. Invariavelmente, a prevalência da mesma aumentava com o aumento da idade dos indivíduos em estudo [26-31], sendo que, avaliando todos os estudos, se poderá estimar que em indivíduos com idades inferiores a 40 anos, a prevalência de DE varia entre 1 a 10%, havendo um aumento para 2-15% entre os 40 a 49 anos (único valor que se alterou em relação aos resultados apresentados no ICSM de 2010, 2-9% [32]). O grupo que se encontra entre os 50 e os 59 anos foi o que apresentou uma maior variedade de valores de prevalência entre os vários estudos, sendo comparáveis com os valores apresentados pelos grupos entre a 5ª e a 7ª década. Na 7ª década a prevalência abrange os

20% a 40%. Por fim, nos homens entre os 70 e os 80 anos, a maioria dos estudos apresentou taxas de 50% a 100% [32, 33].

A DE pode ter um efeito negativo na saúde em geral, dado que a incapacidade em conseguir completar a relação íntima resulta em medo, diminuição de autoconfiança, perda de autoestima, e depressão [34].

### **Fisiologia da ereção**

Os corpos cavernosos, estruturas centrais da ereção, encontram-se situados dorsolateralmente no pénis. São formados por múltiplos sinusoides compostos por endotélio e músculo liso, estando envolvidos pela túnica albugínea. O músculo liso trabecular constitui cerca de 40-50% da área tecidual em corte transversal, sendo que a restante área cavernosa se encontra preenchida por matriz extracelular, predominantemente colagénio tipo I, III e IV e elastina, formando o componente elástico deste músculo. Toda esta estrutura anatómica encontra-se adaptada ao aumento do órgão durante a estimulação sexual. O corpo esponjoso, por sua vez, encontra-se situado medialmente entre uma camada fina de túnica albugínea e recobre a uretra peniana. Estas estruturas encontram-se envolvidas pela fáscia de Buck, situada mais superficialmente [35, 36].

A irrigação peniana é da responsabilidade de ramos da artéria pudenda interna que se continua como artéria peniana. A artéria bulbar, o primeiro ramo da artéria peniana, fornece suprimento sanguíneo à parte proximal do pénis, dividindo-se posteriormente nas artérias dorsal e cavernosa. A artéria cavernosa será a responsável pelo fornecimento sanguíneo aos corpos cavernosos, fundindo-se com os sinusoides através de múltiplas arteríolas. O septo intracavernoso, sendo perfurado, permite a comunicação entre ambos os corpos cavernosos. O componente venoso é formado por veias emissárias que penetram na túnica albugínea, drenando para a veia dorsal profunda através das veias esponjosas, circunflexa e cavernosa [37].

No pénis flácido a tonicidade do músculo liso das arteríolas cavernosas e sinusoides encontra-se elevada, levando a uma alta resistência vascular com baixo afluxo e efluxo sanguíneo [37]. O óxido nítrico (NO), libertado pelo endotélio e terminais nervosos parassimpáticos, é o principal neurotransmissor envolvido na ereção peniana. O fluxo

sanguíneo peniano é controlado pelo centro autonómico da ereção, que fornece a estimulação parassimpática (S<sub>2</sub>-S<sub>4</sub>) e simpática (T<sub>12</sub>-L<sub>2</sub>) para o plexo pélvico, incluindo para os nervos cavernosos, responsáveis pelo fornecimento de altas concentrações locais de NO [38]. O NO difunde-se através da membrana muscular lisa, ativando a enzima guanil-ciclase levando à produção do guanosina monofosfato cíclico (GMPc). Esta cascata levará à alteração da permeabilidade dos canais de cálcio e potássio, concluindo no relaxamento muscular. Este relaxamento das células musculares cavernosas dependente do NO leva a compressão das pequenas veias que se encontram subpostas à túnica albugínea, ocluindo o retorno venoso local e resultando numa ereção [39]. No entanto, o NO não corresponde ao único promotor da ereção peniana, sendo que vários outros neuromoduladores contribuirão para o mesmo efeito, nomeadamente a dopamina, oxitocina, hormona adrenocorticotrófica e hormona estimulante de  $\alpha$ -melanócitos, entre outros [39-45].

A ereção inicia-se após processamento e integração central dos estímulos táteis, visuais, olfativos e imaginativos. São gerados sinais dos tecidos periféricos, sendo a resposta mediada pelos centros espinais (T<sub>12</sub>-L<sub>2</sub> e S<sub>2</sub>-S<sub>4</sub>), através da via autonómica [35, 45]. Várias áreas anatómicas do cérebro são reconhecidas como participantes da função sexual, nomeadamente a área medial pré-ótica, amígdala medial, os núcleos paraventriculares, zona periaquedutal cinzenta e tegumento ventral. Certas ereções são iniciadas na formação reticular pontina e na amígdala, e pensa-se serem causadas por uma diminuição relativa na inibição simpática com aumento da atividade dos centros pró-eréteis [45-48].

A detumescência peniana inicia-se aquando da ativação dos recetores adrenérgicos nas artérias cavernosas e células trabeculares lisas, promovendo uma redução no afluxo sanguíneo e colapso dos espaços lacunares. A descompressão das vénulas leva ao retorno venoso pelos corpos cavernosos permitindo aliviar a ereção [49].

### **Fisiopatologia da disfunção erétil**

A função erétil normal é um processo biopsicossocial caracterizado pela junção de parâmetros psicológicos, endócrinos, vasculares e neurológicos [49]. A DE poderá então ser classificada como psicogénica, orgânica ou mais usualmente como mista (psicogénica e orgânica) [50]. Como foi referido anteriormente, a vasodilatação da vasculatura peniana

bem como o relaxamento do músculo liso cavernoso são processos essenciais para o sucesso da ereção. A alteração ou disrupção de uma ou mais vias que contribuam para atingir este fim poderão levar a DE [35, 37, 46, 51].

Condições patológicas como diabetes e outras disfunções endócrinas (DE ocorre em 35%-90% dos doentes com DM, atingindo indivíduos mais jovens [52]), patologias vasculares (nomeadamente acidente vascular encefálico, enfarte do miocárdio, doença arterial coronária, hipertensão, doença vascular periférica e aterosclerose, sendo que nos homens com mais de 50 anos, em cerca de 40% dos casos a DE está relacionada com doença aterosclerótica [53, 54]), disfunções metabólicas (como a dislipidemia e a diminuição dos níveis sanguíneos de lipoproteínas de elevada densidade), obesidade (provavelmente através do seu contributo para a disfunção endotelial e da síntese de NO [5, 6, 55, 56]) ou o próprio processo de envelhecimento, bem como certas neuropatias e doenças do trato urinário (tanto a insuficiência renal crónica como a diálise estão associadas a taxas de DE mais altas [57, 58]) podem favorecer o aparecimento desta patologia. Certos estilos de vida adotados (sedentarismo e tabagismo) e várias terapêuticas têm sido também relacionadas com o desenvolvimento ou agravamento da disfunção erétil, nomeadamente agentes cardiovasculares, hormonais, anticolinérgicos, citotóxicos e psicotrópicos e drogas recreativas [2, 59, 60].

Vários estudos têm sido realizados a nível mundial de modo a investigar os mecanismos da DE, nomeadamente modelos relacionados com DE associada a diabetes, DE neurogénica e DE endócrina. As alterações patológicas no tecido fibromuscular, disfunção endotelial e neuropatias que atinjam o tecido erétil têm sido alvo de interesse. Estas alterações referidas poderão estar relacionadas com as vias sinalizadoras do NO-GMPc, do fator de transformação do crescimento  $\beta$ (TFG- $\beta$ 1)/Smad ou do fator de crescimento insulina-like, sendo possíveis causas desta doença [61-63].

### **Diagnóstico**

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), saúde sexual define-se como um bem-estar físico, emocional, mental e social, e não meramente a ausência de doença, disfunção ou enfermidade. A saúde sexual requer uma abordagem positiva e respeitosa perante a

sexualidade e a relação sexual, bem como a possibilidade de obter uma experiência sexual segura e prazerosa, livre de coerção, discriminação ou violência [64]. A abordagem correta ao doente com DE passa pela recolha de uma história médica e sexual detalhada (incluindo práticas e técnicas utilizadas) associada a exame físico, avaliação psicossocial e exames complementares de diagnóstico. Em certos doentes será necessária uma avaliação mais alargada, recorrendo-se a estudos mais específicos. Será de máxima importância distinguir esta condição de outras patologias sexuais, tais como alterações no desejo sexual (diminuição da libido) e distúrbios orgásmicos ou ejaculatórios (como a ejaculação prematura). Vários questionários e escalas de sintomas foram criados de forma a auxiliar neste processo, nomeadamente o *international index of erectile function* (IIEF), um questionário cujo objetivo será um autorretrato da função sexual representando a função sexual masculina em 5 domínios: função erétil, função orgásmica, desejo sexual, satisfação sexual e satisfação no geral, e o *erectile dysfunction inventory of treatment satisfaction* (EDITS), que avalia a satisfação do doente em relação à terapêutica. No entanto, estes questionários nunca deverão substituir a entrevista clínica, constituindo esta uma etapa de grande importância no processo de avaliação ao doente [34, 65, 66].

O 3º ICSM propôs o ICSM-5 como um algoritmo de diagnóstico e tratamento por etapas, dirigido para a disfunção sexual tanto no sexo masculino como feminino. O primeiro passo baseia-se numa avaliação básica mandatária a nível médico, sexual e psicossocial, sendo o exame físico e exames laboratoriais altamente recomendados. Quando possível, a presença do parceiro(a) sexual será útil, sendo importante abordar as suas próprias expectativas e perceções [67, 68]. Ao longo da recolha da história clínica é fundamental identificar fatores de risco associados a esta patologia, devendo ser questionadas de forma exaustiva as potenciais causas já previamente descritas [34, 69].

O exame físico deve incluir a avaliação dos caracteres sexuais secundários, pulsos femoral, poplíteo, tibial e pedioso e um exame neurológico focado, nomeadamente testes sensitivos na zona perianal, tónus do esfíncter anal e reflexo bulbocavernoso. A avaliação dos genitais inclui tamanho e consistência testicular, palpação do pénis (procura de presença ou ausência de placas sugestivas de doença de Peyronie) e exame retal e prostático [65, 69]. A nível laboratorial será importante determinar o perfil lipídico, a glicemia em jejum e os níveis séricos de testosterona. Um nível baixo de testosterona implica uma repetição do exame acompanhada pela medição dos níveis da hormona luteinizante, hormona

estimuladora dos folículos e prolactina. O estudo poderá ser alargado se, clinicamente, existirem alterações que o justifiquem [65].

Para casos que assim o exijam, é possível aceder a uma gama de exames especializados para a avaliação da DE. De modo a avaliar a função vascular do pénis, utilizam-se com maior frequência o teste de injeção intracavernosa (IIC) com agentes vasoativos e o eco-doppler peniano, que apresenta uma elevada sensibilidade para as alterações arteriais e dos mecanismos venooclusivos. Parte do processo de exclusão dos diagnósticos diferenciais envolve a avaliação do eixo neurovascular. Para este fim, existem exames psicofisiológicos que podem ser utilizados, tais como a tumescência peniana noturna (TPN) e a estimulação erótica visual. A avaliação neurofisiológica perfeita avaliaria objetiva e quantitativamente toda esta rede neurológica, no entanto, tal exame ainda não existe. Na atualidade, utilizam-se testes que avaliam as vias somáticas motoras, as vias sensitivas, os reflexos e as respostas autonómicas [67, 70, 71].

## **Tratamento**

Apesar de não promover uma ação direta, a modificação dos fatores de risco desta patologia deverá sempre incluir-se no delineamento da terapêutica. A educação sobre os malefícios do excesso de peso, do sedentarismo, do álcool, das drogas ilícitas e do tabaco e o estímulo ao cessamento destes comportamentos, bem como a educação sobre as técnicas sexuais, evolução da sexualidade com a idade e a importância dos preliminares e da lubrificação, poderão ter impacto significativo no tratamento da DE. Uma revisão da medicação utilizada pelo doente poderá levar à identificação da utilização de fármacos com ação na função erétil, podendo-se adaptar as doses e/ou proceder à sua substituição por outros de igual eficácia mas com menos efeitos deletérios na função sexual. O controlo de doenças que constituem fatores de risco para a DE é também de fundamental importância [34, 72-74].

Como terapêutica de primeira linha utilizam-se os PDE5i em todos os homens com DE que não apresentem nenhuma contraindicação para a sua toma [75]. São agentes de toma oral que atuam a nível periférico, sendo que o sildenafil foi o primeiro a ser comercializado (em 1998). A este juntaram-se o vardenafil e o tadalafil (em 2003) e mais recentemente o avanafil (em 2013), sendo estes os mais comumente comercializados na maioria dos países

[76]. Aquando da ereção, há libertação de NO, tanto pelas terminações nervosas como pelo endotélio vascular. O NO difunde-se através das células musculares lisas levando a uma elevação do GMPc [38]. Tal leva à fosforilação de várias proteínas o que por sua vez resulta na diminuição do cálcio celular ou sensibilidade ao mesmo, sucedendo-se o relaxamento muscular. A inibição da PDE5, enzima responsável pela degradação do GMPc, conduz a um aumento dos níveis desta substância, potenciando a resposta do relaxamento muscular, com melhoria e prolongamento da ereção. Estes inibidores não atuam por aumento dos níveis de NO mas sim por potenciar o seu efeito, sendo que na ausência de estímulo sexual estes não têm eficácia dado não existir um estímulo à libertação de NO [77]. Recentemente veio-se a comprovar que o uso rotineiro destes fármacos poderá causar uma alteração a nível da função endotelial, induzindo uma melhoria a curto prazo na função erétil. O seu efeito a longo prazo mantém-se irrelevante [78]. Todos os fármacos referidos requerem tempos semelhantes para o início da sua ação, sendo que de todos, o tadalafil apresenta início de ação mais tardio e, comparativamente, o tempo de semi-vida mais longo. Todos apresentam uma eficácia e segurança elevada sem evidência de supremacia de uns em relação a outros. Os efeitos secundários comuns mais frequentemente reportados serão a presença de cefaleias e rubor facial, sendo que o tadalafil, o sildenafil e o vardenafil também se poderão acompanhar por dispepsia e congestão nasal. Curiosamente, doentes tratados com tadalafil apresentam maiores taxas de dor lombar e mialgias [79-83]. Para todos está contraindicado o uso concomitante de nitratos [84].

A administração de agentes vasoativos, por injeção intracavernosa/intrauretral ou por aplicação tópica, apresenta-se então como 2º linha de tratamento e é utilizada maioritariamente em indivíduos não responsivos aos PDE5i ou com alguma contraindicação à utilização dos mesmos [7]. A PGE<sub>1</sub> é o único fármaco vasoativo para injeção intracavernosa aprovado a nível mundial em monoterapia. Esta promove o relaxamento das fibras musculares lisas existentes nas trabéculas penianas e vasos sanguíneos pela ativação da adenilciclase e aumento intracelular do monofosfato de adenosina cíclico (AMPc). Pode ser utilizada como terapia intracavernosa (autoinjecção após treino do doente), como terapêutica intrauretral ou, mais recentemente, como aplicação tópica, sendo estes dois últimos métodos contraindicados nos casais que pretendem engravidar [85, 86]. Sendo um substrato natural endógeno, sofre degradação metabólica nos corpos cavernosos, apresentando menor predileção para a ocorrência de priapismo, fibrose do pénis e outras alterações quando comparado com outros agentes [86, 87]. No entanto

existem algumas combinações de fármacos que podem ser utilizadas, nomeadamente a combinação Bi-Mix (papaverina e fentolamina), Tri-Mix (papaverina, fentolamina e PGE<sub>1</sub>) e, por fim, a Quadri-Mix (papaverina, fentolamina, PGE<sub>1</sub> e atropina) [7].

Para além do referido, os doentes com DE podem ainda recorrer ao uso dos dispositivos de vácuo, os quais constituem uma alternativa à farmacoterapia oral ou à intracavernosa/intrauretral/tópica, obtendo-se uma eficácia global de 60%, com ereções suficientemente rígidas para penetração. Este método implica um aparelho de vácuo e a utilização de uma bomba de sucção (pressão entre 100 a 225 mmHg) que promove o afluxo de sangue ao pénis, a que se segue a colocação de um anel constritor na base do pénis de modo a manter o estado de ereção ao diminuir o efluxo venoso cavernoso [88, 89]. No entanto, toda a turgescência é distal ao anel constritor não havendo envolvimento da base do pénis, levando a instabilidade e potencial necessidade de auxílio manual de modo a permitir penetração. A ereção causada por este aparelho apresenta-se mais cianótica, fria e de maior circunferência podendo ocorrer ejaculação dolorosa e pequenas erosões cutâneas [88, 90, 91].

Por últimos temos as terapêuticas cirúrgicas. Estas incluem colocação de próteses penianas (PPs) e a cirurgia vascular. As PPs são frequentemente consideradas como terapia de terceira linha em doentes com DE refratária com resposta inadequada ou que recusam terapêutica com PDE5i, injeções intracavernosas ou intrauretrais, agentes tópicos e dispositivos de vácuo. A noção de que esta se trata de uma opção de última linha encontra-se muitas vezes errada, visto que em certas condições pode mesmo ser a melhor opção terapêutica (DE com doença de Peyronie concomitante) [92-94]. Pode-se optar por uma prótese semirrígida ou insuflável [95]. O intuito da cirurgia vascular é aumentar o fluxo arterial e diminuir o retorno venoso. A revascularização arterial encontra-se restrita a indivíduos jovens (<55 anos), não fumadores, não diabéticos, sem fuga venosa, sem estenose da artéria pudenda interna, e com DE primária, traumática ou iatrogénica. A cirurgia vascular é muito controversa para o tratamento da DE, com indicações muito restritas e taxas elevadas de recidiva.[90]



### **Terapia extracorpórea por ondas de choque de baixa intensidade**

As ondas de choque são uma sequência de ondas acústicas caracterizadas por um pico elevado de aumento rápido de pressão, de pouco tempo de duração e rápida propagação no espaço tridimensional. Utilizado pela primeira vez em 1980, recebeu o nome de litotíxia extracorpórea por ondas de choque ao mostrar a sua utilidade no tratamento da litíase renal sem necessidade de recorrer a cirurgia [96-98].

Baseia-se na aplicação direta de energia nos tecidos, em áreas focais de 2-8mm (de modo a otimizar os efeitos terapêuticos e a minimizar os efeitos noutros tecidos), sem causar destruição permanente dos mesmos. Esta atua ao exercer um efeito nas células semelhante à tensão de cisalhamento e outro denominado de cavitação, um colapso a nível micrométrico de bolhas dentro e fora das células (durante a fase tênsil, as forças de tensão da onda excedem a resistência à tração dinâmica do fluido intersticial gerando bolhas de cavitação, estas ao aumentar e diminuir de volume entram em colapso libertando energia armazenada na forma de jatos de água) [98, 99].

Um dos parâmetros mais importantes na aplicação médica das ondas de choque é o nível de energia existente num único impulso, isto é, a densidade do fluxo de energia (DFE). Habitualmente, para uso não invasivo, o DFE encontra-se entre 0.01 e 0.55 mJ/mm<sup>2</sup>, sendo que podem ser utilizados numa aplicação 500 a 4000 impulsos numa frequência entre 1 a 8 Hz [97, 100].

Após 1980 e com a sua rápida evolução, este método começou a ser utilizado numa multiplicidade de condições, começando pelo tratamento da litíase da vesícula biliar, pâncreas, glândulas salivares e gástricas, não-união ou atraso na consolidação óssea, pseudoartrose, necrose avascular da cabeça do fémur e outras alterações ósseas necróticas e alterações musculoesqueléticas.[101-107] Com a descoberta por Gutersohn et al [108] que as ondas de choque de baixa intensidade levavam à sobre-regulação dos fatores da angiogénese em células humanas epiteliais *in vitro*, foi descoberto que estas mesmas poderiam promover a neovascularização *in vivo* de modo a melhorar o suprimento sanguíneo, podendo ser aplicada de forma mais abrangente na área da medicina [109]. Enquanto o uso de ondas de choque de alta intensidade se baseia no seu poder destrutivo, o interesse da utilização da TOCBI encontra-se na sua capacidade de aumento da taxa de crescimento celular. Atualmente tem vindo a verificar-se um interesse crescente na sua

aplicação no tratamento do miocárdio isquémico, doença de Peyronie, pé diabético, cicatrização, perda de peso e DE [109-112].

### **Estudos em animais e *in vitro***

A eficácia e segurança da utilização da terapia por ondas de choque em alterações musculoesqueléticas foi alvo de vários estudos, estando relatado o seu efeito na promoção da ativação de reações moleculares e imunoquímicas com resultados na neovascularização, ativação de respostas anti inflamatórias e supressão da infiltração leucocitária, bem como no aumento da eficácia do processo de regeneração tecidual, redução da apoptose e recrutamento de fibroblastos [110, 111, 113, 114]. Certos estudos anteriormente publicados reportaram um efeito a nível neuronal, podendo envolver a expressão de NO sintase (NOS) a nível dos neurónios centrais e periféricos. Um número limitado de estudos reportou ainda um forte aumento na taxa de regeneração axonal, relacionado com a remoção inicial de axónios degenerados, obtendo-se uma maior capacidade de criação de novos axónios como resultado do efeito parcialmente destrutivo da terapia por ondas de choque [115, 116]. Foi ainda determinado que a terapia por ondas de choque de baixa intensidade aumenta o efeito neuroprotetor ao reduzir a lesão secundária e maior recuperação locomotora após lesão da medula espinal. Este método facilita ainda a atividade macrofágica e das células de Schwann (sobrevivência e regeneração dos neurónios), melhora a função dos nervos periféricos e mostra um efeito positivo na prevenção da atrofia após deservação [117].

### **Ondas de choque de baixa intensidade na doença cardíaca**

A sua utilização no campo da cardiologia, como foi referido anteriormente, também se tornou interesse de vários investigadores. Nishida et al [109], num estudo em suínos sobre a disfunção do miocárdio induzida por isquemia, observou que aplicando ondas com uma intensidade aproximadamente de 10% da utilizada para a litotricia, levava a uma sobre-regulação do RNA mensageiro (mRNA) que codifica para o fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) e o seu recetor Flt-1, levando a desenvolvimento marcado de vasos coronários colaterais nas regiões de miocárdio isquémico e aumento do número de capilares sanguíneos tanto no endocárdio como no epicárdio. Concluiu-se então que a

aplicação deste método promove a angiogénese no miocárdio isquémico e normaliza a sua função. Slikkerveer e associados [118], baseando-se no estudo de Nishida et al, ao avaliar a eficácia deste método na angina de peito refratária em humanos de idade superior a 18 anos, observaram uma melhoria na classe funcional e redução da necessidade do uso de nitroglicerina. Outros estudos, relacionados também com a aplicação destas ondas no músculo cardíaco, confirmaram a sua ação na mobilização das células progenitoras endoteliais e aumento da expressão do VEGF e seus recetores, promoção da angiogénese e benefício na remodelação ventricular, alívio da angina, melhoramento da função cardíaca e aumento da tolerância ao exercício [119-121].

Aicher et al [122], num estudo elaborado em ratos, constatou que o uso deste método tanto em tecidos cronicamente isquémicos como não isquémicos aumentou o recrutamento de células progenitoras endoteliais circulantes via aumento da expressão de fatores quimioatrativos. Também um outro estudo, avaliando os efeitos deste método na expressão de interleucina (IL) 6, IL-8 e fator de necrose tumoral  $\alpha$  (FNT- $\alpha$ ) humano, concluiu que após uma inibição uniforme inicial da expressão dos mediadores inflamatórios, houve uma sobre-regulação dose-dependente do IL-6 e IL-8 e uma sub-regulação do FNT- $\alpha$ . [123].

### **Ondas de choque de baixa intensidade no tratamento da DE**

Tendo em conta os estudos descritos previamente, pode-se então afirmar que os resultados da aplicação deste método passam pela indução da angiogénese e recrutamento de células progenitoras mesenquimatosas (CPM), sendo que tanto a angiogénese como CPM aplicadas de forma exógena como recrutadas de forma endógena têm vindo a mostrar eficácia na recuperação da função erétil em modelos animais.

Num estudo realizado por Xuefeng Qiu [14], avaliou-se os efeitos da TOCBI na função erétil em ratos com DM induzida por estreptozotocina, examinando-se o recrutamento de CPM através de marcação celular com um análogo da timidina. Nos ratos sujeitos a estreptozotocina houve uma diminuição significativa da função erétil quando comparada com o grupo controlo, havendo também uma diminuição marcada dos nervos penianos contendo NOS (nNOS), diminuição da porção endotelial dos sinusoides e pequenas artérias e do conteúdo de músculo liso cavernoso. No grupo sujeito a TOCBI, houve reversão

significativa destas condições, restaurando-se os níveis de função erétil a níveis semelhantes aos do grupo controlo, aumento do número de nervos nNOS-positivos nos sinusoides bem como em volta das artérias e nervos dorsais, restauro do conteúdo endotelial vascular e do conteúdo em músculo cavernoso liso. Houve também um maior número de CPM no pénis de ratos diabéticos tratados com TOCBI quando em comparação com o grupo de ratos com DM não sujeitos a este processo.

Uma outra investigação, também realizada em ratos com DM induzido por estreptozotocina, almejou identificar os efeitos terapêuticos das diferentes doses de TOCBI (100, 200 e 300 choques). O fator de von Willebrand, nNos e a actina do músculo liso  $\alpha$  ( $\alpha$ -SMA) foram utilizados para avaliar, respetivamente, o endotélio, o tecido nervoso e a tecido muscular liso. Mais uma vez, nos ratos diabéticos, foi detetada uma redução patológica de tecido muscular liso, endotélio e nervos no corpo cavernoso. No entanto, segundo os resultados obtidos aquando da realização deste estudo, após TOCBI, foi possível melhorar a função erétil dos mesmos (melhoria na pressão intracavernosa máxima e no *ratio* pressão intracavernosa/pressão arterial média), aumento do comprimento e percentagem das fibras elásticas no corpo cavernoso, aumento do *ratio* músculo liso/colagénio e aumento do conteúdo em músculo liso, aumento do conteúdo endotelial no corpo cavernoso, aumento da expressão de nNos nos nervos dorsais penianos e, por fim, diminuição do recetor dos produtos finais da glicosilação avançada (aumentada nos organismos diabéticos e contribuidor para a sua fisiopatologia). A maioria destas alterações foi dose-dependente, com eficácia máxima na dose de 300 choques aplicados [12].

O primeiro estudo em humanos com DE foi realizado por Yoram Vardi [16], publicado em 2010. Recorreu-se a uma população de 20 homens (idade média 56.1 anos) com história de DE vasculogénica de pelo menos 6 meses, previamente responsivos à terapia com PDE5i (capazes de penetração durante a relação sexual), com o *international index of erectile function - erectile dysfunction domain* (IIEF-ED) entre os valores 5-19 (valor médio 13.5) e parâmetros anormais de TPN em 2 noites. Todos os doentes descontinuaram a toma dos PDE5i até ao 1º mês de acompanhamento. Foram excluídos doentes com DE psicogénica, patologia neurológica, prostatectomia radical e em recuperação de qualquer neoplasia nos últimos 5 anos. A metodologia foi adaptada de estudos efetuados para doença cardiovascular. O pénis foi distendido manualmente, os choques foram distribuídos pelo corpo distal, proximal e medial peniano, e pela direita e esquerda dos *crura* penianos. Cada

sessão de TOCBI teve uma durabilidade de 20 minutos, com 300 choques por ponto (1500 total por sessão) com uma DFE de 0.09 mJ/mm<sup>2</sup> e uma frequência de 120 choques/minuto. Estas sessões foram realizadas 2 vezes por semana, ao longo de 3 semanas, e repetidas após um intervalo de 3 semanas sem tratamento. Após um mês de acompanhamento, observaram-se melhorias significativas nos valores do questionário IIEF-ED (valor médio de 20.9±5.8), que se mantiveram inalterados durante os 6 meses seguintes, bem como valores altos nos questionários de satisfação do tratamento após 1 mês de acompanhamento. Demonstrou-se ainda aumentos significativos na duração da ereção e rigidez peniana (melhoria dos parâmetros de TPN), com melhorias significativas na função endotelial peniana (fluxo basal de 7.3 ml/min por decilitro vs 17.8 ml/min por decilitro, p<0.001 e fluxo pós isquémico máximo de 12.0 ml/min por decilitro vs 28.9 ml/min por decilitro, p<0.001). Dos homens sujeitos a este estudo, 10 deixaram de necessitar do auxílio de PDE5i para atingir ereções espontâneas capazes de penetração aos 3 e 6 meses de acompanhamento.

Após a elaboração deste estudo outros ocorreram, estando ilustrados na tabela I.

Tabela I: Descrição dos estudos.

<b>Autor [Referência]</b>	<b>População</b>	<b>Métodos</b>	<b>Resultados</b>
<b>Gruenwald et al [10]</b>	29 Indivíduos com resposta fraca aos PDE5i	1500 choques/sessão (300 choques, 5 pontos diferentes)  Densidade de energia: 0.09 mJ/mm <sup>2</sup> , frequência 120/min  Duração do tratamento: 9 semanas – dois segmentos de 3 semanas (2 sessões/semana) de tratamento separadas por 3 semanas de descanso  Duração da sessão: 20 minutos  Avaliação: 1º (sem PDE5i) e 2º mês após tratamento (com PDE5i)	Houve uma melhoria de cerca de 3.5 pontos no IIEF-ED ao 1º mês de avaliação e de 6.5 pontos adicionais ao 2º mês.  72.4% obtiveram um EHS≥3
<b>Vardi et al [17]</b>	60 Indivíduos responsivos aos PDE5i	1500 choques/sessão (300 choques, 5 pontos diferentes)  Densidade de energia: 0.09 mJ/mm <sup>2</sup> , frequência 120/min  Duração do tratamento: 9 semanas – dois segmentos de 3 semanas (2	Observou-se, no grupo sujeito a TOCBI, uma melhoria de cerca de 6.7 pontos no IIEF-ED (vs 3 pontos no grupo placebo), bem como melhoria significativa no EHS.

		sessões/semana) de tratamento separadas por 3 semanas de descanso  Duração da sessão: 15 minutos  Avaliação: 1º mês após tratamento	
<b>Yee et al</b>  <b>[18]</b>	58 Indivíduos	1500 choques/sessão (300 choques, 5 pontos diferentes)  Densidade de energia: 0.09 mJ/mm <sup>2</sup> , frequência 120/min  Duração do tratamento: 9 semanas – dois segmentos de 3 semanas (2 sessões/semana) de tratamento separadas por 3 semanas de descanso  Duração da sessão: 20 minutos  Avaliação: 1º mês após tratamento	Melhoria na função erétil estatisticamente significativa apenas num subgrupo de doentes (DE severa de origem).
<b>Olsen et al</b>  <b>[13]</b>	103  Indivíduos previamente responsivos a PDE5i	3000 choques/sessão (6 pontos diferentes do pénis)  Densidade de energia: 0.15 mJ/mm <sup>2</sup> , frequência 5 Hz  Duração do tratamento: 5 semanas  Grupo ativo: Indivíduos sujeitos a TOCBI desde o início do estudo.  Grupo placebo ativo: Grupo placebo foi sujeito a TOCBI 10 semanas após o início do estudo.  Avaliação: 5ª, 12ª e 24ª semana após tratamento	Após 5 semanas do tratamento, 57% dos doentes foram capazes de ter relações sexuais sem o auxílio da medicação.  À 24ª semana, 19% do grupo ativo e 23% do grupo placebo ativo mantinham-se capazes de ter relações sexuais sem o auxílio da medicação
<b>Bechara et al</b>  <b>[8]</b>	20  Indivíduos não responsivos a PDE5i	5000 choques/sessão (1800 choques em 2 pontos do pénis; 3200 em 2 ponto do períneo)  Densidade de energia: 0.09 mJ/mm <sup>2</sup>  Duração do tratamento: 4 semanas (1 sessão/semana)  Duração da sessão: 20 minutos  Avaliação: 1º e 3º mês após tratamento	60% dos doentes obtiveram resposta ao tratamento (melhoria no IIEF-6, SEP2, SEP3 e resposta positiva ao GAQ aos 3 meses de acompanhamento)
<b>Ruffo et al</b>  <b>[15]</b>	31 Indivíduos não responsivos a PDE5i	3600 choques/sessão (900 choques, 4 pontos diferentes)  Densidade de energia: 0.09 mJ/mm <sup>2</sup>	Ao 3º mês após tratamento observou-se uma melhoria estatisticamente significativa da pontuação do IIEF-ED (5

		<p>Duração do tratamento: 4 semanas (1 sessão/semana)</p> <p>Duração da sessão: 30 minutos</p> <p>Avaliação: 1º e 3º mês</p>	<p>pontos), bem como dos questionários SEP e GAQ.</p>
<p><b>Hisasue et al</b></p> <p><b>[11]</b></p>	<p>56 Indivíduos</p>	<p>1500 choques/sessão (300 choques, 5 pontos diferentes)</p> <p>Densidade de energia: 0.09 mJ/mm<sup>2</sup>, frequência 120/min</p> <p>Duração do tratamento: 9 semanas – dois segmentos de 3 semanas (2 sessões/semana) de tratamento separadas por 3 semanas de descanso</p> <p>Duração da sessão: 20 minutos</p> <p>Avaliação: 1º, 3º e 6º mês após tratamento</p>	<p>Melhoria significativa na pontuação do IIEF-5 bem como do EHS em todas as avaliações.</p> <p>Aumento na variação média da circunferência peniana de 13.1 para 20.2mm.</p>
<p><b>Chung et al</b></p> <p><b>[9]</b></p>	<p>30 Indivíduos não responsivos/insatisfeitos com PDE5i</p>	<p>3000 choques/sessão (1000 choques, 3 pontos diferentes)</p> <p>Densidade de energia: 0.25 mJ/mm<sup>2</sup>, frequência 6 Hz</p> <p>Duração do tratamento: 6 semanas (2 sessões/semana)</p> <p>Duração da sessão: 15 minutos</p> <p>Avaliação: 6ª semana e 4º mês após tratamento</p>	<p>60% reportaram melhoria na pontuação IIEF-5 superior a 5 pontos, sendo que destes, cerca de 83% alcançaram ereções espontâneas capazes de penetração.</p> <p>70% obtiveram EDITS ≥ 50%</p>

Dos estudos apresentados será importante avaliar com maior pormenor o realizado por Ilan Gruenwald et al [10]. Neste realizou-se uma avaliação objetiva da hemodinâmica e função endotelial do pénis dos participantes, através de uma técnica de dilatação mediada por fluxo. Foram utilizados 3 parâmetros (fluxo máximo pós-isquémico, fluxo basal e a área sob a curva fluxo-tempo - ASC). Verificou-se uma forte correlação entre as alterações na pontuação do questionário IIEF-ED e as alterações nos parâmetros apresentados, havendo uma melhoria coincidente tanto das medidas objetivas como das medidas subjetivas de função erétil no grupo sujeito a TOCBI. Comparativamente, no estudo realizado em 2010 por Yoram Vardi [16] também foi conduzida uma avaliação hemodinâmica de 14 dos indivíduos participantes, determinada tanto no pénis como na parte proximal do membro

superior através da técnica referida anteriormente. No entanto, os parâmetros avaliados foram apenas o fluxo basal e o fluxo máximo pós-isquémico, havendo também melhorias significativas na função endotelial peniana (fluxo basal de 7.3 ml/min por decilitro vs 17.8 ml/min por decilitro,  $p<0.001$  e fluxo pós isquémico máximo de 12.0 ml/min por decilitro vs 28.9 ml/min por decilitro,  $p<0.001$ ). Estes resultados realçam a eficácia bem como a hipótese de que, tendo em conta os resultados destas avaliações objetivas e de todos os estudos realizados anteriormente em modelos animais, a TOCBI se apresenta como, aparentemente, mais do que apenas um efeito placebo, existindo alterações fisiológicas com a sua aplicação.

Outros 3 estudos, realizados por Amado Bechara [8], Shin-ichi Hisasue [11] e Chi-hang Yee [18], debruçaram-se sobre a eficácia desta terapia em subgrupos de doentes, estratificados pela idade, severidade da DE e fatores de risco. No estudo de Yee et al [18] definiram como DE severa aqueles que apresentavam IIEF-5 de 5-7, moderada os com pontuações entre 8-11, moderada-leve de 12-16 e leve de 17-21. Após trabalhar as variáveis idade, duração da DE e IIEF-5 de base, através de regressão linear múltipla, concluiu-se que houve uma melhoria significativamente maior no IIEF-5 no subgrupo de doentes com DE severa (aumento médio de 7.1 no questionário). O estudo anteriormente referido realizado por Gruenwald [10] vai de encontro às conclusões retiradas neste estudo. Foi utilizado o mesmo método de aplicação da TOCBI, mas apenas foram recrutados indivíduos com resposta fraca aos PDE5i. Nos resultados observou-se também um aumento de pontuação no questionário IIEF-ED de valor médio de 3.5. Bechara et al [8] avaliou a severidade da DE através do IIEF-6 (DE leve com pontuação de 22-25, leve-moderada 17-21, moderada 11-16 e severa 6-10). Constatou-se que as melhorias mais dramáticas na pontuação do IIEF se encontravam entre o grupo de doentes com DE mais severa (variações médias de 14 no grupo de DE severa, 10.8 no grupo de DE moderada e de 5.8 na DE leve-moderada). Por último apresenta-se o estudo realizado por Hisasue et al [11]. Neste estudo optou-se por uma estratificação em 4 grupos, segundo a idade e número de comorbilidades. O 1º grupo encontra-se definido por indivíduos com idade  $<65$  anos e  $\leq 2$  comorbilidades, o 2º grupo incluía doentes  $<65$  anos com  $\geq 3$  comorbilidades, o 3º indivíduos com idade  $\geq 65$  anos e  $\leq 2$  comorbilidades e, por fim, um 4º grupo constituído por doentes com idades  $\geq 65$  anos e  $\geq 3$  comorbilidades. Apenas o 1º grupo demonstrou melhoria nos 3 parâmetros avaliados neste estudo (IIEF-5, EHS e alteração média da circunferência peniana) ao 1º e 6º mês de acompanhamento. O 3º grupo apresentou também melhorias



significativas mas apenas no 1º mês de acompanhamento. Concluiu-se então que menos comorbidades e uma idade mais jovem e maior severidade da DE são preditores positivos da eficácia da TOCBI. Embora a severidade da DE esteja relacionada com a presença de comorbidades, o estudo apresentado por Hisasue et al sugere que a presença de comorbidades se comportem como um preditor negativo da eficácia desta terapia.

Vários foram os fatores de exclusão implementados à participação de doentes nos estudos avaliados nesta dissertação. A existência história de radioterapia [9, 10, 13, 15, 17, 18] ou cirurgia pélvica [8, 11, 15, 18], história de terapia de privação androgénica [9, 13, 15, 18], anormalidades anatómicas penianas [9, 15, 17, 18], patologias neurológicas [8-11, 13, 15-18], prostatectomia radical prévia [8, 13, 15-18], história de doença neoplásica nos últimos 5 anos [13, 15, 16] e a presença de DE psicogénica ou patologia psiquiátrica [10, 13, 16, 17] foram os critérios mais frequentemente utilizados. Poderá existir um viés quanto às populações utilizadas, condicionando a avaliação do efeito desta terapia nomeadamente em DE com envolvimento neurológico, hormonal e psicológico, havendo uma tendência para uma maior prevalência de DE com envolvimento maioritariamente vascular nos indivíduos participantes.

Por fim, será importante mencionar que a grande parte dos estudos supracitados envolvem grupos de indivíduos com baixa resposta ou sem resposta aos PDE5i. Embora alguns tenham proibido o uso dos mesmos durante todo o estudo[13], outros permitiram o seu uso durante todo este período[8] ou apenas exigiram a sua interrupção durante o período de aplicação do tratamento[10, 15]. Tendo em conta os resultados apresentados na tabela I, podemos dizer que a TOCBI tem um efeito positivo nos indivíduos não ou pouco responsivos à farmacoterapia com PDE5i, podendo restaurar ou otimizar as taxas de resposta a estes.

No entanto há claramente a falta de estudos que incluam grupos placebo, estudos com populações de maior tamanho e também um tempo de acompanhamento mais alargado. Há então a necessidade de futuros estudos que corrijam estas falhas e que ajudem a definir o grupo de doentes que mais irá beneficiar com esta terapia, que documentem objetivamente os efeitos fisiológicos da mesma, bem como o protocolo de utilização mais favorável, definindo-se o tempo de tratamento ativo mais eficaz, a densidade e frequência ideal de aplicação das ondas, os sítios anatómicos onde o tratamento se deverá focar, o número de sessões e, caso necessário, o número de ciclos.

## **Conclusão**

A DE é uma doença altamente prevalente a nível mundial em homens com idade superior a 50 anos. Prevê-se que o número de casos de DE venha aumentar nos próximos anos, tendo como contribuidor o aumento concomitante da prevalência das doenças e comportamentos a ela associadas. Com a introdução dos PDE5i o tratamento desta patologia sofreu uma grande alteração, com aproximadamente 60% dos indivíduos a responder a este tratamento sem grandes efeitos secundários ao mesmo, levando a uma vida sexual satisfatória na grande maioria dos casos. No entanto, existe ainda um subgrupo de doentes no qual esta farmacoterapia não apresenta os efeitos desejados ou então é contraindicada. Estes casos ficam sujeitos a terapias de 2º e 3º linha que, devido ao método de aplicação, pelo motivo de exigirem uma administração antecipada ao ato sexual ou então pelo seu teor invasivo, se tornam menos apelativos.

A terapêutica para a DE implementada na atualidade não visa nem a cura nem a reabilitação da função erétil.

A TOCBI apresenta-se assim como potencial solução a esta problemática, sendo o único método até à atualidade que apresenta alterações objetivas no tecido erétil disfuncional, mostrando potencial em restituir a capacidade de obter uma ereção natural ou espontânea ou mesmo como auxílio ao melhorar a resposta aos PDE5i. Os resultados dos vários estudos realizados apresentam-se otimistas, com efeitos positivos tanto a nível clínico como fisiológicos bem documentados. Todos os estudos referiram o seu fácil manuseamento bem como a ausência de efeitos secundários de relevo.

Embora ainda existam muitas incertezas em volta deste novo método terapêutico, a TOCBI poderá ter um papel importante na terapêutica e, porventura, na cura da DE.

### Bibliografia

1. McCabe, M.P., et al., *Definitions of Sexual Dysfunctions in Women and Men: A Consensus Statement From the Fourth International Consultation on Sexual Medicine 2015*. J Sex Med, 2016. **13**(2): p. 135-43.
2. McCabe, M.P., et al., *Risk Factors for Sexual Dysfunction Among Women and Men: A Consensus Statement From the Fourth International Consultation on Sexual Medicine 2015*. J Sex Med, 2016. **13**(2): p. 153-67.
3. Plaud, J.J., et al., *Erectile dysfunction in men with chronic medical illness*. Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry, 1996. **27**(1): p. 11-19.
4. Spark, R.F., R.A. White, and P.B. Connolly, *Impotence is not always psychogenic: Newer insights into hypothalamic-pituitary-gonadal dysfunction*. JAMA, 1980. **243**(8): p. 750-755.
5. Diaz-Arjonilla, M., et al., *Obesity, low testosterone levels and erectile dysfunction*. Int J Impot Res, 2009. **21**(2): p. 89-98.
6. Esposito, K., et al., *Obesity and sexual dysfunction, male and female*. Int J Impot Res, 2008. **20**(4): p. 358-65.
7. Hatzimouratidis, K., et al., *Pharmacotherapy for Erectile Dysfunction: Recommendations From the Fourth International Consultation for Sexual Medicine (ICSM 2015)*. J Sex Med, 2016. **13**(4): p. 465-88.
8. Bechara, A., et al., *Effectiveness of low-intensity extracorporeal shock wave therapy on patients with Erectile Dysfunction (ED) who have failed to respond to PDE5i therapy. A pilot study*. Arch Esp Urol, 2015. **68**(2): p. 152-60.
9. Chung, E. and R. Cartmill, *Evaluation of clinical efficacy, safety and patient satisfaction rate after low-intensity extracorporeal shockwave therapy for the treatment of male erectile dysfunction: an Australian first open-label single-arm prospective clinical trial*. BJU Int, 2015. **115 Suppl 5**: p. 46-9.
10. Gruenwald, I., B. Appel, and Y. Vardi, *Low-intensity extracorporeal shock wave therapy--a novel effective treatment for erectile dysfunction in severe ED patients who respond poorly to PDE5 inhibitor therapy*. J Sex Med, 2012. **9**(1): p. 259-64.
11. Hisasue, S., et al., *Impact of aging and comorbidity on the efficacy of low-intensity shock wave therapy for erectile dysfunction*. Int J Urol, 2016. **23**(1): p. 80-4.

12. Liu, J., et al., *Evaluation of the Effect of Different Doses of Low Energy Shock Wave Therapy on the Erectile Function of Streptozotocin (STZ)-Induced Diabetic Rats*. Int J Mol Sci, 2013. **14**(5): p. 10661-73.
13. Olsen, A.B., et al., *Can low-intensity extracorporeal shockwave therapy improve erectile dysfunction? A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study*. Scand J Urol, 2015. **49**(4): p. 329-33.
14. Qiu, X., *Effects of Low-Energy Shockwave Therapy on the Erectile Function and Tissue of a Diabetic Rat Model*. 2013. **10**(3): p. 738-46.
15. Ruffo, A., et al., *Safety and efficacy of low intensity shockwave (LISW) treatment in patients with erectile dysfunction*. Int Braz J Urol, 2015. **41**(5): p. 967-74.
16. Vardi, Y., et al., *Can low-intensity extracorporeal shockwave therapy improve erectile function? A 6-month follow-up pilot study in patients with organic erectile dysfunction*. Eur Urol, 2010. **58**(2): p. 243-8.
17. Vardi, Y., et al., *Does low intensity extracorporeal shock wave therapy have a physiological effect on erectile function? Short-term results of a randomized, double-blind, sham controlled study*. J Urol, 2012. **187**(5): p. 1769-75.
18. Yee, C.H., et al., *Extracorporeal shockwave therapy in the treatment of erectile dysfunction: a prospective, randomized, double-blinded, placebo controlled study*. Int J Urol, 2014. **21**(10): p. 1041-5.
19. Kermode, S. and D. MacLean, *A study of the relationship between quality of life, health and self-esteem*. Aust J Adv Nurs, 2001. **19**(2): p. 33-40.
20. *European Association of Urology*. Available from: <http://www.uroweb.org/>.
21. Health, W.A.f.S.
22. *World Health Organization, WHO*. Available from: <http://www.who.int/en/>.
23. Professionals, A.o.R.H.; Available from: <http://www.arhp.org/>.
24. Vendeira, P.S., et al., *Episex-PT: Epidemiologia das disfunções sexuais masculinas em Portugal*. 2011.
25. Aytaç, McKinlay, and Krane, *The likely worldwide increase in erectile dysfunction between 1995 and 2025 and some possible policy consequences*. BJU International, 1999. **84**(1): p. 50-56.
26. Laumann, E.O., et al., *Sexual problems among women and men aged 40-80 y: prevalence and correlates identified in the Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors*. Int J Impot Res, 2005. **17**(1): p. 39-57.

27. Nicolosi, A., et al., *Sexual behavior and sexual dysfunctions after age 40: the global study of sexual attitudes and behaviors*. Urology, 2004. **64**(5): p. 991-7.
28. Nicolosi, A., et al., *Epidemiology of erectile dysfunction in four countries: cross-national study of the prevalence and correlates of erectile dysfunction*. Urology, 2003. **61**(1): p. 201-6.
29. Rosen, R., et al., *Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7)*. Eur Urol, 2003. **44**(6): p. 637-49.
30. Rosen, R.C., et al., *The multinational Men's Attitudes to Life Events and Sexuality (MALES) study: I. Prevalence of erectile dysfunction and related health concerns in the general population*. Curr Med Res Opin, 2004. **20**(5): p. 607-17.
31. Shabsigh, R., et al., *Health issues of men: prevalence and correlates of erectile dysfunction*. J Urol, 2005. **174**(2): p. 662-7.
32. Lewis, R.W., et al., *Definitions/epidemiology/risk factors for sexual dysfunction*. J Sex Med, 2010. **7**(4 Pt 2): p. 1598-607.
33. McCabe, M.P., et al., *Incidence and Prevalence of Sexual Dysfunction in Women and Men: A Consensus Statement from the Fourth International Consultation on Sexual Medicine 2015*. J Sex Med, 2016. **13**(2): p. 144-52.
34. *NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence*. Jama, 1993. **270**(1): p. 83-90.
35. Gratzke, C., et al., *Anatomy, physiology, and pathophysiology of erectile dysfunction*. J Sex Med, 2010. **7**(1 Pt 2): p. 445-75.
36. Nehra, A., et al., *Cavernosal expandability is an erectile tissue mechanical property which predicts trabecular histology in an animal model of vasculogenic erectile dysfunction*. J Urol, 1998. **159**(6): p. 2229-36.
37. Patel, D.V., J. Halls, and U. Patel, *Investigation of erectile dysfunction*. Br J Radiol, 2012. **85**(Spec Iss 1): p. S69-78.
38. Lue, T.F., *Erectile dysfunction*. N Engl J Med, 2000. **342**(24): p. 1802-13.
39. Saenz de Tejada, I., *Molecular mechanisms for the regulation of penile smooth muscle contractility*. Int J Impot Res, 2000. **12 Suppl 4**: p. S34-8.
40. Allard, J., D.S. Reynolds, and N.J. Edmunds, *Potentiation of reflex erectile responses in the anaesthetized rat by the selective melanocortin receptor 4 agonist MB243*. BJU International, 2008. **102**(8): p. 1029-1033.

41. Argiolas, A. and M.R. Melis, *The role of oxytocin and the paraventricular nucleus in the sexual behaviour of male mammals*. *Physiol Behav*, 2004. **83**(2): p. 309-17.
42. Melis, M.R. and A. Argiolas, *Central control of penile erection: a re-visitation of the role of oxytocin and its interaction with dopamine and glutamic acid in male rats*. *Neurosci Biobehav Rev*, 2011. **35**(3): p. 939-55.
43. Rosaria Melis, M., et al., *Activation of gamma-aminobutyric acid(A) receptors in the paraventricular nucleus of the hypothalamus reduces apomorphine-, N-methyl-D-aspartic acid- and oxytocin-induced penile erection and yawning in male rats*. *Neurosci Lett*, 2000. **281**(2-3): p. 127-30.
44. Sibley, D.R., *New insights into dopaminergic receptor function using antisense and genetically altered animals*. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 1999. **39**: p. 313-41.
45. Rampin, O. and F. Giuliano, *Brain control of penile erection*. *World J Urol*, 2001. **19**(1): p. 1-8.
46. Andersson, K.E. and G. Wagner, *Physiology of penile erection*. *Physiol Rev*, 1995. **75**(1): p. 191-236.
47. Argiolas, A., *Neuropeptides and sexual behaviour*. *Neurosci Biobehav Rev*, 1999. **23**(8): p. 1127-42.
48. Heaton, J.P., *Central neuropharmacological agents and mechanisms in erectile dysfunction: the role of dopamine*. *Neurosci Biobehav Rev*, 2000. **24**(5): p. 561-9.
49. Prieto, D., *Physiological regulation of penile arteries and veins*. *Int J Impot Res*, 2008. **20**(1): p. 17-29.
50. Shamloul, R. and H. Ghanem, *Erectile dysfunction*. *Lancet*, 2013. **381**(9861): p. 153-65.
51. Feldman, H.A., et al., *Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study*. *J Urol*, 1994. **151**(1): p. 54-61.
52. Malavige, L.S. and J.C. Levy, *Erectile Dysfunction in Diabetes Mellitus*. *The Journal of Sexual Medicine*, 2009. **6**(5): p. 1232-1247.
53. Nehra, A., *Erectile dysfunction and cardiovascular disease: efficacy and safety of phosphodiesterase type 5 inhibitors in men with both conditions*. *Mayo Clin Proc*, 2009. **84**(2): p. 139-48.
54. Kaiser, F.E., et al., *Impotence and aging: clinical and hormonal factors*. *J Am Geriatr Soc*, 1988. **36**(6): p. 511-9.

55. Moreira, E.D., Jr., et al., *Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: results from a population-based cohort study in Brazil*. Urology, 2003. **61**(2): p. 431-6.
56. Bacon, C.G., et al., *A prospective study of risk factors for erectile dysfunction*. J Urol, 2006. **176**(1): p. 217-21.
57. El-Assmy, A., *Erectile dysfunction in hemodialysis: A systematic review*. World J Nephrol, 2012. **1**(6): p. 160-5.
58. Messina, L.E., et al., *Erectile dysfunction in patients with chronic renal failure*. International braz j urol, 2007. **33**: p. 673-678.
59. Brock, G.B. and T.F. Lue, *Drug-induced male sexual dysfunction. An update*. Drug Saf, 1993. **8**(6): p. 414-26.
60. Meinhardt, W., et al., *The influence of medication on erectile function*. Int J Impot Res, 1997. **9**(1): p. 17-26.
61. Angulo, J., et al., *Diabetes exacerbates the functional deficiency of NO/cGMP pathway associated with erectile dysfunction in human corpus cavernosum and penile arteries*. J Sex Med, 2010. **7**(2 Pt 1): p. 758-68.
62. Sánchez, A., et al., *Role of Neural NO Synthase (nNOS) Uncoupling in the Dysfunctional Nitrergic Vasorelaxation of Penile Arteries from Insulin-Resistant Obese Zucker Rats*. PLoS ONE, 2012. **7**(4): p. e36027.
63. Zhou, F., et al., *The TGF- $\beta$ 1/Smad/CTGF Pathway and Corpus Cavernosum Fibrous-Muscular Alterations in Rats With Streptozotocin-Induced Diabetes*. Journal of Andrology, 2012. **33**(4): p. 651-659.
64. WHO. *Sexual Health*. 2006 [cited 2016 25/02/2016]; Available from: [http://www.who.int/reproductivehealth/topics/sexual\\_health/sh\\_definitions/en/](http://www.who.int/reproductivehealth/topics/sexual_health/sh_definitions/en/).
65. Hatzimouratidis, K., et al., *Guidelines on male sexual dysfunction: erectile dysfunction and premature ejaculation*. Eur Urol, 2010. **57**(5): p. 804-14.
66. Rosen, R.C., et al., *Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction*. Int J Impot Res, 1999. **11**(6): p. 319-26.
67. Montorsi, F., et al., *Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men*. J Sex Med, 2010. **7**(11): p. 3572-88.
68. Fisher, W.A., et al., *Erectile dysfunction (ED) is a shared sexual concern of couples I: couple conceptions of ED*. J Sex Med, 2009. **6**(10): p. 2746-60.

69. Chao, J.-K. and T.I.S. Hwang, *Contemporary management of erectile dysfunction*. Urological Science, 2013. **24**(2): p. 35-40.
70. Hatzichristou, D., et al., *Clinical evaluation and management strategy for sexual dysfunction in men and women*. J Sex Med, 2004. **1**(1): p. 49-57.
71. Ghanem, H. and R. Shamloul, *An evidence-based perspective to commonly performed erectile dysfunction investigations*. J Sex Med, 2008. **5**(7): p. 1582-9.
72. *Erectile dysfunction practice guidelines*. Can J Urol, 2002. **9**(4): p. 1583-7.
73. Glina, S., I.D. Sharlip, and W.J. Hellstrom, *Modifying risk factors to prevent and treat erectile dysfunction*. J Sex Med, 2013. **10**(1): p. 115-9.
74. Maiorino, M.I., G. Bellastella, and K. Esposito, *Lifestyle modifications and erectile dysfunction: what can be expected?* Asian J Androl, 2015. **17**(1): p. 5-10.
75. Eardley, I., et al., *Pharmacotherapy for erectile dysfunction*. J Sex Med, 2010. **7**(1 Pt 2): p. 524-40.
76. Bruzziches, R., et al., *An update on pharmacological treatment of erectile dysfunction with phosphodiesterase type 5 inhibitors*. Expert Opin Pharmacother, 2013. **14**(10): p. 1333-44.
77. Corbin, J.D. and S.H. Francis, *Pharmacology of phosphodiesterase-5 inhibitors*. Int J Clin Pract, 2002. **56**(6): p. 453-9.
78. Vardi, Y., et al., *Effect of chronic sildenafil treatment on penile endothelial function: a randomized, double-blind, placebo controlled study*. The Journal of urology, 2009. **182**(6): p. 2850-2855.
79. Zhao, C., et al., *Efficacy and safety of avanafil for treating erectile dysfunction: results of a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. BJU International, 2012. **110**(11): p. 1801-1806.
80. Nichols, D.J., G.J. Muirhead, and J.A. Harness, *Pharmacokinetics of sildenafil after single oral doses in healthy male subjects: absolute bioavailability, food effects and dose proportionality*. Br J Clin Pharmacol, 2002. **53 Suppl 1**: p. 5s-12s.
81. Kedia, G.T., et al., *Avanafil for the treatment of erectile dysfunction: initial data and clinical key properties*. Ther Adv Urol, 2013. **5**(1): p. 35-41.
82. Hellstrom, W.J., et al., *Efficacy of Avanafil 15 Minutes after Dosing in Men with Erectile Dysfunction: A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study*. J Urol, 2015. **194**(2): p. 485-92.



83. Debruyne, F.M., et al., *Time to onset of action of vardenafil: a retrospective analysis of the pivotal trials for the orodispersible and film-coated tablet formulations*. J Sex Med, 2011. **8**(10): p. 2912-23.
84. Rosen, R.C. and K.E. McKenna, *PDE-5 inhibition and sexual response: pharmacological mechanisms and clinical outcomes*. Annu Rev Sex Res, 2002. **13**: p. 36-88.
85. Polito, M., et al., *Erectile rehabilitation with intracavernous alprostadil after radical prostatectomy: refusal and dropout rates*. BJU Int, 2012. **110**(11 Pt C): p. E954-7.
86. Belew, D., Z. Klaassen, and R.W. Lewis, *Intracavernosal Injection for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Erectile Dysfunction: A Review*. Sexual Medicine Reviews, 2015. **3**(1): p. 11-23.
87. Rastrelli, G., et al., *Poor response to alprostadil ICI test is associated with arteriogenic erectile dysfunction and higher risk of major adverse cardiovascular events*. J Sex Med, 2011. **8**(12): p. 3433-45.
88. Yuan, J., et al., *Vacuum therapy in erectile dysfunction--science and clinical evidence*. Int J Impot Res, 2010. **22**(4): p. 211-9.
89. Montague, D.K., *Nonpharmacologic Treatment of Erectile Dysfunction*. Rev Urol, 2002. **4**(Suppl 3): p. S9-s16.
90. Hellstrom, W.J., et al., *Implants, mechanical devices, and vascular surgery for erectile dysfunction*. J Sex Med, 2010. **7**(1 Pt 2): p. 501-23.
91. Pahlajani, G., et al., *Vacuum erection devices revisited: its emerging role in the treatment of erectile dysfunction and early penile rehabilitation following prostate cancer therapy*. J Sex Med, 2012. **9**(4): p. 1182-9.
92. Wilson, S.K., et al., *Long-Term Survival of Inflatable Penile Protheses: Single Surgical Group Experience with 2,384 First-Time Implants Spanning Two Decades*. The Journal of Sexual Medicine. **4**(4): p. 1074-1079.
93. Mulhall, J., M. Anderson, and M. Parker, *ORIGINAL RESEARCH#x2014;SURGERY: A Surgical Algorithm for Men with Combined Peyronie's Disease and Erectile Dysfunction: Functional and Satisfaction Outcomes*. The Journal of Sexual Medicine. **2**(1): p. 132-138.
94. Levine, L.A., et al., *Penile Prosthesis Surgery: Current Recommendations From the International Consultation on Sexual Medicine*. J Sex Med, 2016. **13**(4): p. 489-518.

95. Segal, R.L., S.B. Camper, and A.L. Burnett, *Modern utilization of penile prosthesis surgery: a national claim registry analysis*. Int J Impot Res, 2014. **26**(5): p. 167-71.
96. Notarnicola, A., et al., *Effects of radial shock waves therapy on osteoblasts activities*. Musculoskelet Surg, 2012. **96**(3): p. 183-9.
97. Dymarek, R., et al., *Extracorporeal shock wave therapy as an adjunct wound treatment: a systematic review of the literature*. Ostomy Wound Manage, 2014. **60**(7): p. 26-39.
98. Auge, B.K. and G.M. Preminger, *Update on shock wave lithotripsy technology*. Curr Opin Urol, 2002. **12**(4): p. 287-90.
99. Maisonnaute, E., et al., *Surface acoustic cavitation understood via nanosecond electrochemistry. Part III: Shear stress in ultrasonic cleaning*. Ultrason Sonochem, 2002. **9**(6): p. 297-303.
100. Wang, C.-J., *Extracorporeal shockwave therapy in musculoskeletal disorders*. Journal of Orthopaedic Surgery and Research, 2012. **7**(1): p. 1-8.
101. Tandan, M., et al., *Extracorporeal shock wave lithotripsy of large difficult common bile duct stones: efficacy and analysis of factors that favor stone fragmentation*. J Gastroenterol Hepatol, 2009. **24**(8): p. 1370-4.
102. Tandan, M. and D.N. Reddy, *Extracorporeal shock wave lithotripsy for pancreatic and large common bile duct stones*. World J Gastroenterol, 2011. **17**(39): p. 4365-71.
103. Petrisor, B., S. Lisson, and S. Sprague, *Extracorporeal shockwave therapy: A systematic review of its use in fracture management*. Indian J Orthop, 2009. **43**(2): p. 161-7.
104. Alvarez, R.G., et al., *Extracorporeal shock wave treatment of non- or delayed union of proximal metatarsal fractures*. Foot Ankle Int, 2011. **32**(8): p. 746-54.
105. Yasuda, I., *Management of the bile duct stone: current situation in Japan*. Dig Endosc, 2010. **22 Suppl 1**: p. S76-8.
106. Capaccio, P., S. Torretta, and L. Pignataro, *Extracorporeal lithotripsy techniques for salivary stones*. Otolaryngol Clin North Am, 2009. **42**(6): p. 1139-59, Table of Contents.
107. Wilson, M. and J. Stacy, *Shock wave therapy for Achilles tendinopathy*. Curr Rev Musculoskelet Med, 2010. **4**(1): p. 6-10.

108. Gutersohn, A., Caspari, G., Vopahl, M. and Erbel, and R. (1999), *Upregulation of VEGF mRNA in HUVEC via shock Waves. In Proceedings of the International Conference From Genes to Therapy in Ischemic and Heart Muscle Disease, Marburg, Germany, 9–10 October. 1999.*
109. Nishida, T., et al., *Extracorporeal cardiac shock wave therapy markedly ameliorates ischemia-induced myocardial dysfunction in pigs in vivo.* Circulation, 2004. **110**(19): p. 3055-61.
110. Hayashi, D., et al., *Low-energy extracorporeal shock wave therapy enhances skin wound healing in diabetic mice: a critical role of endothelial nitric oxide synthase.* Wound Repair Regen, 2012. **20**(6): p. 887-95.
111. Goertz, O., et al., *Extracorporeal shock waves improve angiogenesis after full thickness burn.* Burns, 2012. **38**(7): p. 1010-8.
112. Angehrn, F., C. Kuhn, and A. Voss, *Can cellulite be treated with low-energy extracorporeal shock wave therapy?* Clin Interv Aging, 2007. **2**(4): p. 623-30.
113. Mariotto, S., et al., *Extracorporeal shock wave therapy in inflammatory diseases: molecular mechanism that triggers anti-inflammatory action.* Curr Med Chem, 2009. **16**(19): p. 2366-72.
114. Kuo, Y.R., et al., *Extracorporeal shock wave treatment modulates skin fibroblast recruitment and leukocyte infiltration for enhancing extended skin-flap survival.* Wound Repair Regen, 2009. **17**(1): p. 80-7.
115. Forstermann, U. and W.C. Sessa, *Nitric oxide synthases: regulation and function.* Eur Heart J, 2012. **33**(7): p. 829-37, 837a-837d.
116. Cossenza, M., et al., *Nitric oxide in the nervous system: biochemical, developmental, and neurobiological aspects.* Vitam Horm, 2014. **96**: p. 79-125.
117. Hausner, T., et al., *Improved rate of peripheral nerve regeneration induced by extracorporeal shock wave treatment in the rat.* Exp Neurol, 2012. **236**(2): p. 363-70.
118. Slikkerveer, J., et al., *Evaluation of extracorporeal shock wave therapy for refractory angina pectoris with quantitative analysis using cardiac magnetic resonance imaging: a short communication.* Neth Heart J, 2016. **24**(5): p. 319-25.

119. Wang, Y., et al., *Cardiac shock wave therapy reduces angina and improves myocardial function in patients with refractory coronary artery disease*. Clin Cardiol, 2010. **33**(11): p. 693-9.
120. Wang, Y., et al., *[Extracorporeal cardiac shock wave therapy for treatment of coronary artery disease]*. Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi, 2010. **38**(8): p. 711-5.
121. Tao, S.M., et al., *[Extracorporeal cardiac shock wave therapy improved myocardial micro-vascular circulation after acute myocardial infarction at early stage in pigs]*. Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban, 2011. **42**(2): p. 222-6.
122. Aicher, A., et al., *Low-energy shock wave for enhancing recruitment of endothelial progenitor cells: a new modality to increase efficacy of cell therapy in chronic hind limb ischemia*. Circulation, 2006. **114**(25): p. 2823-30.
123. Cai, Z., et al., *Effects of Shock Waves on Expression of IL-6, IL-8, MCP-1, and TNF- $\alpha$  Expression by Human Periodontal Ligament Fibroblasts: An In Vitro Study*. Med Sci Monit, 2016. **22**: p. 914-21.

Agradecimento:

Ao Dr. Nuno Louro, pela orientação e pelas incansáveis correções, ao longo de todo o processo.

Aos meus pais por todo o apoio e auxílio ao longo destes 6 anos.